

## NEW MICROSPHERE

Patent Number: **JP4074117**  
Publication date: **1992-03-09**  
Inventor(s): **YOSHIOKA SUMIE; others: 03**  
Applicant(s): **KOKURITSU EISEI SHIKENJIYOCHIYOU**  
Requested Patent:  [JP4074117](#)  
Application Number: **JP19900185245 19900716**  
Priority Number(s):  
IPC Classification: **A61K9/16; A61K9/58**  
EC Classification:  
Equivalents:

---

### Abstract

---

**PURPOSE:** To obtain a microsphere having excellent sustained-release activity of drug and composed of a polymeric substance free from crystal structure by using a bio-compatible polymeric substance easily crystallizable under normal pressure, dissolving the polymeric substance together with a drug in an organic solvent, mixing the solution with an aqueous solution of an emulsifier and distilling out the solvent under reduced pressure under stirring.

**CONSTITUTION:** A bio-compatible polymeric substance liable to crystallize under normal pressure (e.g. poly-L-lactic acid, L-lactic acid-glycolic acid copolymer and poly-beta-hydroxybutyric acid) and a drug are dissolved in an organic solvent. The solution is mixed with an aqueous solution of an emulsifier (e.g. gelatin, PVA or lecithin) and the organic solvent is distilled off from the mixture under stirring under reduced pressure to obtain amorphous microsphere. The sustained release property of the microsphere can be controlled to a desired level by mixing the microsphere with a crystalline microsphere produced by conventional method.

---

Data supplied from the [esp@cenet](mailto:esp@cenet) database - I2

## ⑫ 公開特許公報 (A) 平4-74117

⑬ Int. Cl.  
A 61 K 9/16

9/58

識別記号  
E  
G  
K  
J庁内整理番号  
7624-4C  
7624-4C  
7624-4C  
7624-4C

⑬ 公開 平成4年(1992)3月9日

審査請求 有 請求項の数 1 (全6頁)

## ⑭ 発明の名称 新規なマイクロスフェア

⑮ 特 願 平2-185245

⑯ 出 願 平2(1990)7月16日

⑭ 発明者	吉岡 遼江	東京都世田谷区上野毛3-26-7-304
⑭ 発明者	阿曾 幸男	東京都文京区本駒込1-27-9 小林ビル
⑭ 発明者	泉川 智	千葉県市川市南八幡3-11-1-202
⑭ 発明者	長田 俊治	兵庫県芦屋市高浜町3-1-1324
⑯ 出願人	国立衛生試験所長	東京都世田谷区上用賀1丁目18番1号
⑯ 代理人	弁理士 南 孝夫	

## 明細書

## 1. 発明の名称

新規なマイクロスフェア

## 2. 特許請求の範囲

マイクロスフェアを製造する際に、常圧では結晶化しやすい生体適合性高分子物質を用い、該高分子物質と薬物とを有機溶媒に溶解し、その有機溶媒溶液を、乳化剤の水溶液と混合し、搅拌しながら、減圧下に、上記の有機溶媒を留去することにより調製された結晶構造を有しない高分子物質よりなるマイクロスフェア。

## 3. 発明の詳細な説明

## [産業上の利用分野]

本発明は、医薬上、薬物製剤として有用なマイクロスフェアに関する。

## [背景技術]

従来、マイクロスフェアの製造法としては、液中乾燥法が一般に広く用いられている。すなわち、この液中乾燥法とは、乳化剤の水溶液に、高分子物質および薬物を溶解した有機溶媒の溶

液を加え、搅拌しながら有機溶媒を留去するという方法である。この方法は一般に、大気圧下で乾燥が行われるものであり、これまでに、溶媒留去の過程において圧力を制御するということはなされていない。

圧力を制御しないで行う従来の液中乾燥法により、マイクロスフェアを調製すると、それを構成する高分子物質は、結晶化しやすい傾向を示す。高分子物質が結晶化すると、内包された薬物の放出速度は、大きくなるため、マイクロスフェアにより薬物を徐放化するという目的を達成することは困難である。

## [発明の開示]

本発明は、薬物の徐放性の優れたマイクロスフェアを提供することを目的とするものである。すなわち、本発明はマイクロスフェアを調査する際に、常圧では結晶化しやすい生体適合性高分子物質を用い、該高分子物質と薬物とを有機溶媒に溶解し、その有機溶媒溶液を、乳化剤の水溶液と混合し、搅拌しながら、減圧下に、上

記の有機溶媒を留去することにより調製された結晶構造を有しない高分子物質よりなるマイクロスフェアを提供するものであり、このマイクロスフェアにより、上記の目的が達成される。

本発明者らは、マイクロスフェアの薬物放出速度が材料として用いた高分子物質の結晶状態によって大きく支配されるということを見出し、この高分子物質の結晶化状態と薬物徐放性との関係を明らかにした。

本発明は、かかる知見に基づいてなされたものである。

本発明を以下に詳細に説明する。

マイクロスフェアとは、生体適合性高分子物質を用いて上述の液中乾燥法によって製造される球形の微粒子で薬理活性を有する物質を内包し、静脈注射、皮下注射、筋肉内注射、組織内注射等の注射剤あるいは経口剤として投与された場合、生体内で、所要の速度で薬物を放出し、薬理効果を発揮するという担体を意味するが、本発明によれば、上記の液中乾燥法において、

上記の「減圧下」とは、気相圧力自体を、大気圧より低いものとする場合のほか、圧力自体が大気圧と同一であっても、溶液上の気相を定期的に置換することによって、気相中の有機溶媒気化物の濃度を低減する場合もこれに含まれるものである。

マイクロスフェアの調製にあたり、用いられる乳化剤は、例えば、ゼラチン、ポリビニルアルコール、レシチン、脂肪酸塩、脂肪酸ソルビタンなどであり、これまでの液中乾燥法において一般に用いられている乳化剤を広く含むものである。

マイクロスフェアを構成する高分子物質が結晶化しているか否かは、X線回折スペクトルを測定し、その回折パターンから容易に知ることができる。

薬物を内包したマイクロスフェアからの、望ましい薬物放出速度は、薬物によって異なるが、抗ガン剤などでは数週間あるいは数ヶ月にわたって一定量の薬物が定常的に放出されることが

マイクロスフェアを調製するにあたり、常圧では結晶化し易い生体適合性高分子物質を用い、該高分子物質と薬物とを有機溶媒に溶解し、その有機溶媒溶液を乳化剤の水溶液と混合し、攪拌しながら、減圧下に、上記の有機溶媒を留去することにより、結晶構造を有しない上記高分子物質よりなるマイクロスフェアが得られる。

上記の生体適合性高分子物質とは生体に対して強い刺激を与えることなく生体内に存在できる高分子物質であり、例えば、ポリ- $\alpha$ -乳酸、ポリ- $\beta$ -乳酸、ポリ- $\gamma$ -乳酸、 $\beta$ -乳酸-グリコール酸共重合体、 $\alpha$ -乳酸-グリコール酸共重合体、ポリ- $\beta$ -ヒドロキシ酸、 $\beta$ -ヒドロキシ酸- $\beta$ -ヒドロキシ吉草酸共重合体などがあげられる。

上記の薬物とは、薬理効果を期待してマイクロスフェアに内包される物質であり、脂溶性薬物はO/Wエマルジョンとして、また水溶性薬物はW/O/Wエマルジョンとしてマイクロスフェアに内包せしめることが可能である。

望まれる場合が多く、その所要の薬物放出速度に応じて、本発明により提供される、無晶形マイクロスフェアと従来の方法でえられる結晶性マイクロスフェアを混合することによって、所要の薬物放出速度が得られるようにマイクロスフェアの徐放性を調製することができる。

以下に、本発明の実施例ならびに比較例を示し、本発明をさらに具体的に説明する。

#### 実施例1)

プロゲステロン27.8mgおよびL-ポリ乳酸(重量平均分子量1万)500mgを、5mlジクロルメタンに溶解し、400rpmで攪拌しながら、1%ゼラチン水溶液200mlに加え、25°Cで、減圧下(約200mmHg)3時間、溶媒を留去してマイクロスフェアを調製した。得られたマイクロスフェアは図1に示されるような溶出曲線を示し、徐放効果をもつマイクロスフェアが得られたことが認められた。

#### 比較例1)

上記の実施例1)の「減圧下、3時間」を「常

圧下18時間」におきかえ、その他は、同様の条件を用いて、比較例のマイクロスフェアを調製した。その溶出曲線は図1に示すとおりであった。

## 実施例2)

アロゲステロン55.6mgおよびレーポリ乳酸(重量平均分子量1万)500mgを、5wt%ジクロルメタンに溶解し、400rpmで攪拌しながら、1%ゼラチン水溶液200mlに加え、25°Cで、減圧下(約200mmHg)3時間、溶媒を留去してマイクロスフェアを調製した。得られたマイクロスフェアは図1に示されるような溶出曲線を示し、徐放効果をもつマイクロスフェアが得られたことが認められた。

## 比較例2)

上記の実施例2)の「減圧下、3時間」を「常圧下18時間」におきかえ、その他は、同様の条件下で比較例のマイクロスフェアを調製した。その溶出曲線は図1に示すとおりであった。

## 実施例3)

(約200mmHg)3時間、溶媒を留去してマイクロスフェアを調製した。得られたマイクロスフェアは図2に示されるような溶出曲線を示し、徐放効果をもつマイクロスフェアが得られたことが認められた。

## 比較例4)

上記の実施例4)の「減圧下、3時間」を「常圧下18時間」におきかえ、その他は、同様の条件下で比較例のマイクロスフェアを調製した。その溶出曲線は図2に示すとおりであった。

## 実施例5)

レーポリ乳酸(重量平均分子量1万)1gを4wt%ジクロルメタンに溶解し、さらにシタラビン50mgを懸濁した液を、500rpmで攪拌した1%ゼラチン水溶液(3M NaClを含む)250mlに注射針(0.3mm内径)を通して滴下し、25°Cで、減圧下(約200mmHg)3時間、溶媒を留去してマイクロスフェアを調製した。得られたマイクロスフェアは図3に示されるような溶出曲線を示し、徐放効果をもつマイクロスフェアが得られた。

アロゲステロン111mgおよびレーポリ乳酸(重量平均分子量1万)500mgを、5wt%ジクロルメタンに溶解し、400rpmで攪拌しながら、1%ゼラチン水溶液200mlに加え、25°Cで、減圧下(約200mmHg)3時間、溶媒を留去してマイクロスフェアを調製した。得られたマイクロスフェアは図1に示されるような溶出曲線を示し、徐放効果をもつマイクロスフェアが得られたことが認められた。

## 比較例3)

上記の実施例3)の「減圧下、3時間」を「常圧下18時間」におきかえ、その他は、同様の条件下で比較例のマイクロスフェアを調製した。その溶出曲線は図1に示すとおりであった。

## 実施例4)

アロゲステロン55.6mgおよびレーポリ乳酸(重量平均分子量1万)500mgを、5wt%ジクロルメタンに溶解し、400rpmで攪拌しながら、2%ポリビニルアルコール(分子量13,000-23,000)水溶液200mlに加え、25°Cで、減圧下

れた。

## 比較例5)

上記の実施例5)の「減圧下、3時間」を「常圧下18時間」におきかえ、その他は、同様の条件下で比較例のマイクロスフェアを調製した。その溶出曲線は図3に示すとおりであった。

## 4. 図面の簡単な説明

図1は、本発明により得られた実施例1~3および比較例1~3の各ポリーレー乳酸マイクロスフェアからのアロゲステロンの溶出曲線を示すものであり、横軸に経過時間、縦軸に溶出率をプロットしたものである。数字は薬物含量を表し、Aは常圧下、Rは減圧下で調製したマイクロスフェアを表す。なお温度は37°C、溶出試験溶液は、pH 7.4、50mMリン酸緩衝液が用いられた。

図2は、本発明により得られた実施例4および比較例4のポリーレー乳酸マイクロスフェアからのアロゲステロンの溶出曲線を示すものであり、横軸に経過時間、縦軸に溶出率をプロッ

トしたものである。数字は高物含量を表し、Aは常圧下、Rは減圧下で調製したマイクロスフェアを表す。なお温度は37°C、溶出試験溶液は、pH 7.4、50mMリン酸緩衝液を用いた。

図3は、本発明により得られた実施例5および比較例5のポリーザー乳酸マイクロスフェア（乳化剤としてゼラチンを用いた）からのシタラビンの溶出曲線を示すものである。横軸に経過時間、縦軸に溶出率をプロットしたものである。Aは常圧下、Rは減圧下で調製したマイクロスフェアを表す。なお温度は37°C、溶出試験溶液は、pH 7.4、50mMリン酸緩衝液を用いた。

図4は、マイクロスフェアの徐放性を調節するため、本発明により減圧下で得られた徐放性を有するプロゲステロン-ポリーザー乳酸マイクロスフェア（乳化剤：ゼラチン）を従来法によって得られたマイクロスフェアと種々の割合で混合したものの溶出曲線を示す。その混合比は図中の下段に示されている。Aは常圧下、Rは減圧下で調製したマイクロスフェアを表す。

なお温度は37°C、溶出試験溶液は、pH 7.4、50mMリン酸緩衝液を用いた。

特許出願人 国立衛生試験所長 谷村頼雄

代理人 弁理士 井 夫



図 1

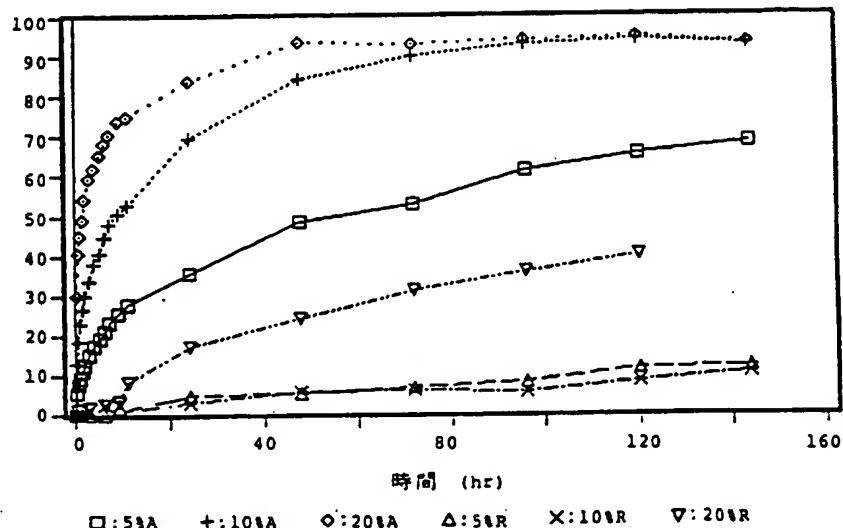


図 2

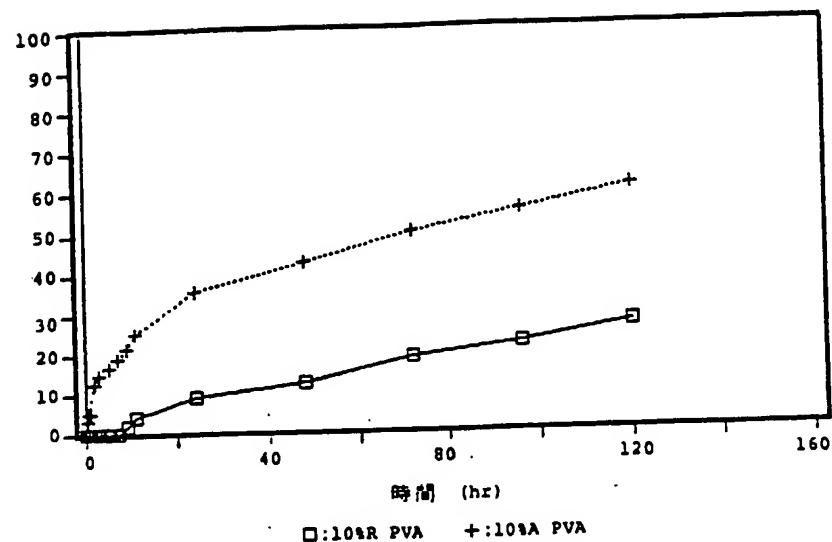


図 3

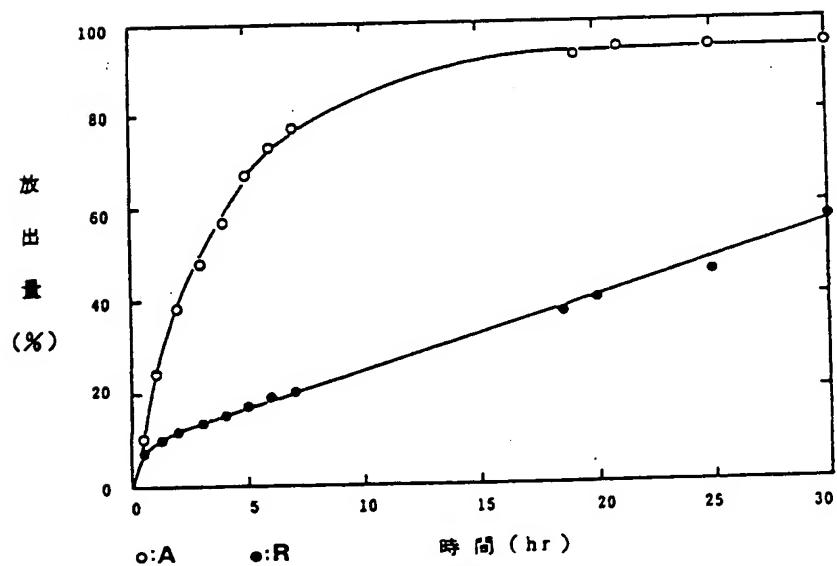
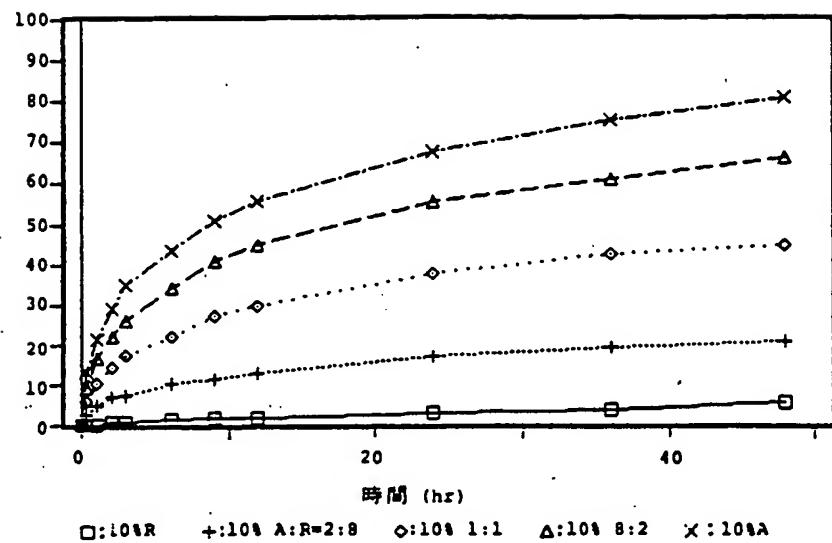


図 4



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**